

# Eritropoyetina e hipertensión arterial

J. L. Teruel y J. Pascual

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La utilización de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) ha representado, sin duda alguna, uno de los mayores avances en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La excelente respuesta conseguida con la rHuEPO ha permitido además aclarar determinados aspectos de la patogenia de la anemia y conocer la importancia relativa de los diferentes factores etiológicos implicados.

En los primeros ensayos clínicos publicados se constató que la corrección parcial de la anemia mediante la administración de rHuEPO podía asociarse a un aumento de la tensión arterial<sup>1,2</sup>. Este hallazgo fue confirmado en estudios multicéntricos posteriores<sup>3-8</sup>. El efecto hipertensivo de la rHuEPO aparece tanto en pacientes dializados como en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis<sup>9-11</sup>, y es independiente de la vía de administración (intravenosa, subcutánea o intraperitoneal)<sup>9,12,13</sup>. Curiosamente esta complicación no ha sido descrita en pacientes anémicos con función renal normal tratados con rHuEPO<sup>14-16</sup>.

En algunos pacientes el aumento de la tensión arterial da lugar a complicaciones importantes, como crisis hipertensiva, encefalopatía y convulsiones, accidente vascular cerebral agudo, e incluso ha sido motivo de fallecimiento<sup>8,9,17-23</sup>. En ocasiones es preciso interrumpir la administración de rHuEPO para poder controlar la tensión arterial<sup>24</sup>.

El aumento de la tensión arterial ha sido observado en un 30-70 % de los pacientes urémicos tratados con rHuEPO<sup>5,7,8,21,25</sup>. La mayoría de las veces acontece en los primeros meses de tratamiento con rHuEPO, coincidiendo con la fase de incremento del hematocrito<sup>21-26</sup>. Hay pocos datos sobre la evolución de la tensión arterial más allá de esta fase inicial del tratamiento. Mientras algunos autores han descrito aumentos tardíos de la misma<sup>23,27</sup>, otros han señalado que la tensión arterial tiende a estabilizarse o incluso disminuye espontáneamente durante la fase de mantenimiento del hematocrito<sup>25,28</sup>. En casos aislados se puede disminuir la dosis de fármacos hipotensores o incluso suspender su administración. La evolución de la tensión arterial podría tener un comportamiento bifásico.

Teniendo en cuenta su frecuencia y repercusión clínica,

la hipertensión inducida por rHuEPO ha sido objeto de numerosos estudios encaminados a conocer su patogenia y a identificar la existencia de factores de riesgo que permitan predecir su aparición.

En la tabla I se indican una serie de aspectos clínicos y analíticos que han sido estudiados como posibles factores de riesgo. Como puede observarse, ninguno de ellos ha sido reconocido de forma unánime. De los datos publicados se deduce que la mayoría de los pacientes que han sufrido complicaciones importantes como consecuencia del incremento de la tensión arterial eran hipertensos en el momento de comenzar el tratamiento con rHuEPO<sup>32</sup>. Aunque se trata de un aspecto no reconocido por algunos autores<sup>7,25</sup>, la hipertensión arterial previa es considerada en estos momentos el principal factor de riesgo.

La patogenia de la hipertensión arterial en los pacientes tratados con rHuEPO es controvertida. Los pacientes anémicos con función renal normal presentan un estado circulatorio hiperdinámico que se caracteriza por un incremento del gasto cardíaco, un aumento de la actividad simpática y una disminución de las resistencias vasculares periféricas<sup>33,34</sup>. La tensión arterial no sufre modificaciones. La corrección de la anemia va acompañada de una normalización de los parámetros hemodinámicos<sup>35</sup>. Los pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica tienen alteraciones hemodinámicas similares, salvo que las resistencias periféricas pueden estar disminuidas o ser normales<sup>36-39</sup> y que un porcentaje importante de la población tiene hipertensión arterial.

Desde un punto de vista teórico, la administración de rHuEPO a pacientes urémicos puede tener un doble efecto sobre los parámetros que determinan la tensión arte-

**Tabla I.** Hipertensión arterial y rHuEPO. Factores de riesgo considerados en los estudios clínicos publicados

	A favor	En contra
Hematocrito alcanzado .....	(2, 29)	(24)
Incremento semanal hematocrito .....	(22, 23)	(8, 20, 21, 24, 30)
Dosis de rHuEPO .....	(22, 26)	(5, 20, 30)
Hipertensión arterial previa.	(13, 21, 22, 31)	(7, 25)
Severidad anemia.....	(25)	

En paréntesis se indica la cita bibliográfica.

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar, Km 9,100.  
28034 Madrid.

rial. Tras la corrección parcial de la anemia con rHuEPO se ha comprobado, por una parte, una disminución del gasto cardíaco<sup>25, 40-49</sup> y de la actividad simpática<sup>41, 43</sup>, y por otra parte un aumento de las resistencias vasculares periféricas<sup>25, 29, 40, 43, 48, 50, 51</sup>. El volumen circulatorio total no sufre variaciones, ya que el aumento de la masa eritrocitaria es compensado por una disminución del volumen plasmático<sup>43, 48, 52, 53</sup>. La hipertensión se desarrollaría en aquellos pacientes en los que las resistencias periféricas aumentaran de forma desproporcionada al descenso del gasto cardíaco y de la estimulación simpática<sup>25</sup>. En caso contrario, el efecto sería hipotensor.

La mayoría de los autores consideran que el empeoramiento de la tensión arterial observado en los pacientes urémicos tratados con rHuEPO es una consecuencia del aumento del hematocrito. Esta opinión está avalada por numerosas observaciones clínicas: desarrollo de hipertensión arterial coincidiendo con la fase de rápido ascenso del hematocrito<sup>21</sup>, ausencia de modificaciones de la tensión arterial previas al incremento del hematocrito<sup>25</sup>, mayor severidad de la hipertensión en pacientes con hematocritos más altos<sup>2</sup>, mejor control de la tensión arterial al disminuir el hematocrito<sup>29</sup>.

La mejoría de la anemia puede actuar sobre las resistencias vasculares periféricas a través de varios mecanismos: abolición de la vasodilatación hipóxica, incremento de la viscosidad sanguínea y bloqueo del factor relajante derivado del endotelio.

La corrección parcial de la anemia mejora la oxigenación tisular, con aumento de la presión transcutánea de oxígeno y disminución del flujo sanguíneo regional por aumento de las resistencias vasculares<sup>54</sup>.

El incremento de la viscosidad de la sangre como consecuencia de la subida del hematocrito es para varios autores el principal responsable del aumento de las resistencias periféricas y de la hipertensión arterial en pacientes tratados con rHuEPO<sup>29, 55, 56</sup>. En otros trabajos se cuestiona, sin embargo, el papel de la viscosidad sanguínea<sup>57</sup>. Tras la administración de rHuEPO se ha constatado una disminución de la agregación de los hematíes y un aumento de su capacidad de deformación, lo cual puede contrabalancear el posible efecto del aumento del hematocrito sobre la microcirculación<sup>58, 59</sup>.

La hemoglobina se une rápidamente al óxido nítrico; la mejoría de la anemia provocaría un mayor atrapamiento de este factor relajante derivado del endotelio y una disminución de la vasodilatación endógena<sup>60, 61</sup>. Es una teoría atractiva, pero todavía no ha sido probada en ningún estudio clínico o experimental.

La posibilidad de que el efecto hipertensor de la rHuEPO no esté mediado por la elevación de la concentración de hemoglobina debe ser considerada seriamente. Desde el punto de vista clínico se han descrito aumentos de la tensión arterial en ausencia de modificaciones del hematocrito<sup>62, 63</sup>. La administración de rHuEPO a ratas Wistar normotensas produce un aumento de la tensión arterial no relacionado a variaciones del hematocrito<sup>64</sup>. Re-

cientemente se ha comprobado que la rHuEPO tiene una acción contráctil directa sobre cultivos de células musculares lisas<sup>64</sup> y sobre vasos de resistencias renales y mesentéricos aislados<sup>65</sup>. Algunos estudios clínicos también sugieren un posible efecto vascular de la rHuEPO, bien directamente<sup>40</sup> o a través de un aumento de la concentración plasmática de endotelina<sup>66</sup>.

Un procedimiento para dilucidar si las variaciones de la tensión arterial secundarias a la rHuEPO son debidas exclusivamente al aumento del hematocrito o hay algún otro mecanismo presor consiste en el estudio de la evolución de la tensión arterial con otros tratamientos de la anemia.

Neff y cols.<sup>37</sup>, en un excelente trabajo realizado hace veinte años, demostraron que la transfusión de concentrados de hematíes a pacientes urémicos originaba un aumento de la tensión arterial por elevación de las resistencias vasculares periféricas. Son resultados de una respuesta hemodinámica aguda, que no han sido confirmados en estudios clínicos posteriores<sup>67</sup>. El incremento agudo del hematocrito por la transfusión de concentrados de hematíes en un grupo de nuestros pacientes dializados sin hemorragia ni hipovolemia clínicamente detectables no ha provocado efectos relevantes sobre la tensión arterial (datos no publicados). El tratamiento con anabolizantes esteroideos o con hierro a pacientes no ferropénicos o ferropénicos, respectivamente, produce a una mejoría gradual de la anemia. En estos grupos de pacientes tampoco hemos observado variaciones de los parámetros tensionales analizados<sup>68</sup>. La mejoría de la anemia de los pacientes urémicos mediante otros tratamientos diferentes a la administración de rHuEPO no parece ejercer una acción clínicamente detectable sobre la tensión arterial.

La respuesta de la tensión arterial tras la administración de rHuEPO a pacientes con insuficiencia renal no es homogénea y deben existir posiblemente subpoblaciones de pacientes con respuestas hemodinámicas diferentes. La ausencia de variaciones de control de la tensión arterial en pacientes que han recibido otros tratamientos para la anemia, junto con la precocidad con la que se objetiva el aumento de la tensión arterial en algunos casos, nos indica claramente que el efecto presor de la rHuEPO observado en un subgrupo de pacientes no puede ser atribuido exclusivamente al incremento del hematocrito. La experiencia clínica cotidiana ha demostrado que la inyección de rHuEPO no produce alteraciones inmediatas en la tensión arterial. La posible acción vasopresora de la rHuEPO debe ejercerse a través de los factores que regulan la microcirculación y que representan una línea de investigación de gran relevancia en la actualidad.

## Bibliografía

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Cotes PM: Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet*, 2:1175-1178, 1986.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown JK y Adamson JW: Co-

- rection of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*, 316:73-78, 1987.
3. Bommer J, Alexiou C, Müller-Bühl U, Eifert J y Ritz E: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients. Dose determination and clinical experiences. *Nephrol Dial Transplant*, 2:238-242, 1987.
  4. Valderrábano F: Adverse effects of recombinant human erythropoietin in the treatment of anaemia in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 3:503, 1988.
  5. Akizawa T, Koshikawa S, Takaku F, Urabe A, Akiyama N, Mimura M, Otsubo O, Niki H, Suzuki J, Kawaguchi Y, Ota K, Kibu K, Marumo F y Maeda T: Clinical effect of recombinant human erythropoietin on anaemia associated with chronic renal failure: a multiinstitutional study in Japan. *Int J Artif Organs*, 11:343-350, 1988.
  6. Sobota JT: Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. *US Multicenter Trials Contr Nephrol*, 76:166-178, 1989.
  7. Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK y Adamson JW: USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin. Results in hemodialysis patients. *Contr Nephrol*, 76:160-165, 1989.
  8. Sundal E y Kaeser U: Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:979-987, 1989.
  9. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI y Adamson JW: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*, 321:158-163, 1989.
  10. Koene RAP, Frenken LAM, Wetzels JFM, Sluiter HE, Schrijver G, Verberckmoes R y Michielsen P: Treatment of predialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol*, 76:242-249, 1989.
  11. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P y Fangman J: Recombinant human erythropoietin treatment in predialysis patients. *Ann Intern Med*, 110:108-114, 1989.
  12. McMahon LP y Dawbom JK: Experience with low dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol*, 10:404-408, 1990.
  13. Lai KN, Lui SF, Leung JCK, Law E y Nicholls MG: Effect of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin on blood pressure and vasoactive hormones in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 57:394-400, 1991.
  14. Krantz SB: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin. Clinical and *in vitro* results. *Blood*, 70 (suppl. 1):139A, 1987.
  15. Goodnough LT: Erythropoietin in the surgical setting. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 287-300, 1990.
  16. Danna RP, Rudnick SA y Abels RI: Erythropoietin therapy for the anemia associated with AIDS and AIDS therapy and cancer. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 301-324, 1990.
  17. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
  18. Schaefer RM, Kuemer B, Zech M, Denninger C y Borneff C: Treatment of the anemia of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*, 11:249-254, 1988.
  19. Eschbach JW y Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis*, 11:203-209, 1988.
  20. Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, Yoshikawa Y, Sanaka T, Shinoda A y Morii H: Dosefinding, double-blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin in Japanese patients with end-stage renal disease. *Contr Nephrol*, 76:179-192, 1989.
  21. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, Fassbinder W, Nonnast-Daniel B y Gurland HJ: Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol*, 66:114-122, 1988.
  22. Scigalla P, Wieczorek L y Bicker U: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin: European experience. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 141-182, 1990.
  23. Sabota JT: Erythropoietin treatment of end-stage renal disease: North American and Japanese experience. En Garnick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications. An international perspective*. New York: Marcel Dekker, Inc, 183-219, 1990.
  24. Samtleben W, Baldemus CA, Bommer J, Grützmacher P, Nonnast-Daniel B, Scigalla P y Gurland HJ: Indications and contraindications for recombinant erythropoietin treatment. Results in hemodialysis patients. *Contr Nephrol*, 76:193-200, 1989.
  25. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RC y Adamson JW: Hypertension following erythropoietin therapy in anemic hemodialysis patients. *Am J Hypertens*, 3:947-955, 1990.
  26. Pollok M, Bommer J, Gurland HJ, Koch KM, Schoeppe W, Scigalla P y Baldemus CA: Effects of recombinant human erythropoietin treatment in end-stage renal failure patients. Results of a multicenter phase II/III study. *Contr Nephrol*, 76:201-211, 1989.
  27. Adamson JW: The promise of recombinant human erythropoietin. *Sem Hematol*, 26 (suppl. 2):5-8, 1989.
  28. Pascual J, Teruel JL, Liaño F y Ortuño J: Decreased blood pressure after a year of erythropoietin. *Nephron*, 58:374-375, 1991.
  29. Schaefer RM, Leschke M, Strauer BE y Heidland A: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol*, 8:449-453, 1988.
  30. Spinowitz B: The practical aspects of therapy with rHuEPO. *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):24-28, 1990.
  31. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 1:97-99, 1988.
  32. Faulds D y Sorkin EM: Epoetin (Recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs*, 38:863-899, 1989.
  33. Varat MA, Adolph RJ y Fowler NO: Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J*, 83:415-426, 1972.
  34. Grossman W y Braunwald E: High-cardiac output states. En Braunwald E (ed.): *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Saunders, 778-792, 1988.
  35. Duke M y Abelman WH: The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*, 39:503-515, 1969.
  36. Mostert JW, Evers JL, Hobika GH, Moore RH, Kenny GM y Murphy GP: The hemodynamic response to chronic renal failure in the azotemic state. *Br J Anaesth*, 42:397-411, 1970.
  37. Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G y Swartz CH: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation*, 43:876-883, 1971.
  38. Ikram H, Lynn KL, Bailey RR y Little PJ: Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 24:371-376, 1983.
  39. Hampl H, Schäfer GE y Kessel M: Haemodynamic state in severe chronic renal failure. Pathophysiological aspects of cardiovascular function and the importance of bicarbonate dialysis. *Nephron*, 39:102-111, 1985.
  40. London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Jacquot C, Safar M y Drüeke TP: Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 36:878-882, 1989.
  41. Canella G, LaCanna G, Sandrini M, Gaggiotti M, Nordio G, Movilli E y Maiorca R: Renormalization of high cardiac output and of left ventricular size following long-term recombinant human erythropoietin treatment of anemic dialyzed uremic patients. *Clin Nephrol*, 34:272-278, 1990.
  42. Fellner S, Santoro I, Lang RM y Neumann A: Cardiovascular performance in dialysis patients before and after correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *J Am Soc Nephrol*, 1:397, 1990.
  43. Hori K, Onoyama K, Iseki K, Fujimi S y Fujishima M: Hemodynamic and volume. Change by recombinant human erythropoietin in the treatment of anemic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 33:293-298, 1990.
  44. Mayer G, Cada EM, Watzinger U, Ludvik G, Barnas U y Graf H: Pa-

- thophysiology of hypertension in dialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, 35:316, 1989.
45. Mortiz JL, Jensen WM y Ahmad S: Prospective study in patients on low-dose of recombinant erythropoietin: hematocrit, blood pressure and hemodynamic responses. *J Am Soc Nephrol*, 1:403, 1990.
  46. Tagawa H, Nagano M, Saito H, Umezumi M y Yamakado M: Echocardiographic findings in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: proposal for a hematocrit most beneficial to hemodynamics. *Clin Nephrol*, 35:35-38, 1991.
  47. Teruel JL, Pascual J, Jiménez M, Liaño F, Rivera M, Martínez J, Moya JL y Ortuño J: Hemodynamic changes in hemodialyzed patients during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron*, 58:135-137, 1991.
  48. Schwartz AB, Prior JP, Mintz GS, Kim KE y Kahn SB: Cardiovascular hemodynamic effects of correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. *Transplant Proc*, 23:1827-1830, 1991.
  49. Löw I, Grützmacher P, Bergmann M y Schoeppe W: Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol*, 31:26-30, 1989.
  50. Ramos M, Castro A, Vargas-Machuca JC, Pérez Mijares R, Gómez Fernández P, Benavides B y Almaraz MA: Cambios hemodinámicos inducidos por eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, 11:52-57, 1991.
  51. Hon K, Onoyama K y Fujishima M: Analysis of hemodynamic and volume parameters during rHuEPO therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1:399, 1990.
  52. Lim VS, Kirchner PT, Fangman J, Richmond J y DeGowin RL: The safety and the efficacy of maintenance therapy of recombinant human erythropoietin in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 14:496-506, 1989.
  53. Kreis H, Zins B, Naret C, Casadevall N, Goureau Y, Peterlongo F, Varet B, Najean Y, Jacquot C y Drüeke T: Recombinant erythropoietin: Personal experience with a new treatment for the anemia of chronic renal failure. *Transplant Proc*, 21:55-61, 1989.
  54. Nonnast-Daniel B, Creutzig A, Kühn K, Bahlmann J, Reimers E, Brunkhorst R, Caspary L y Koch KM: Effect of treatment with recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxigenation. *Contr Nephrol*, 66:185-194, 1988.
  55. Steffen HM, Brunner R, Müller R, Degenhardt S, Pollok M, Lang R y Baldamus CA: Peripheral hemodynamics, blood viscosity, and the renin-angiotensin system in hemodialysis patients under therapy with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol*, 76:292-298, 1989.
  56. Brown CD y Friedman EA: Clinical and blood rheologic stability in erythropoietin-treated predialysis patients. *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):29-33, 1990.
  57. Canaud B, Donadieu P, Polito C, Rivory JP, Mathieu-Daudé JC, Peterlongo F y Mion C: Erythropoietin-associated hypertension: What role for blood viscosity changes? *Nephron*, 51:430-431, 1989.
  58. Lerche D, Schmidt R, Zoellner K, Meier W, Paulitschke M, Distler B y Klinkmann H: Rheology in whole blood and in red blood cells under recombinant human erythropoietin therapy. *Contr Nephrol*, 76:299-305, 1989.
  59. Brunner R, Steffen HM, Pollok M, Heidel M, Müller R, Degenhardt S y Baldamus CA: Blood rheology in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol*, 76:306-314, 1989.
  60. Martin W, Smith JA y White DC: The mechanism by which hemoglobin inhibits the relaxation of rabbit aorta induced by nitrovasodilators, nitric oxide or bovine retractor penis inhibitor factor. *Br J Pharmacol*, 89:562-571, 1986.
  61. Martin J y Moncada S: Blood pressure, erythropoietin and nitric oxide. *Lancet*, 1:644, 1988.
  62. Edmunds ME y Walls J: Blood pressure and erythropoietin. *Lancet*, 1:352, 1988.
  63. Baskin S y Lasker N: Erythropoietin-associated hypertension. *N Engl J Med*, 323:999, 1990.
  64. Murray EJ, Jamgotchian N y Murray SS: Erythropoietin hypertension: evidence for direct action on neutral amino acid uptake and protein synthetic pattern in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol*, 1:497, 1990.
  65. Heidenreich S, Rahn KH y Zidek W: Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int*, 39:259-265, 1991.
  66. Yamashita W, Kamizono A, Ohasi T, Harada R y Arima T: Recombinant human erythropoietin induces high plasma endothelin levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1:409, 1990.
  67. Williams B, Edmunds ME y Thompson JP: Does increasing haemoglobin concentration and hematocrit have a pressor effect in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, 4:787-791, 1989.
  68. Pascual J, Teruel JL y Ortuño J: Hypertensive effect of erythropoietin. *Ann Intern Med*, 114:1063, 1991.